

# 植物精油成分の駆虫作用に関する研究\*

## 第3報 「マウス」に対する毒性と蛔虫および 蚯蚓筋に対する作用との関係

野 沢 保 二

札幌医科大学薬理学教室 (主任 田辺教授)

### A Report on studies of anthelmintic actions of principles of volatile oils.

#### III. Toxicity for mice and the efficacy against pig ascaris and earthworm muscles.

By

YASUJI NOZAWA

Department of Pharmacology, Sapporo University of Medicine  
(Chief: Prof. TSUNEYOSHI TANABE)

#### 緒 言

余は前報<sup>1,2)</sup>において植物精油成分の駆虫作用を検討する目的で、28種の精油成分の豚蛔虫に対する毒性並びに蚯蚓筋に対する作用に就いて詳細に報告した。然らばこれら精油成分の温血動物に対する毒性は如何なるものであろうか。また温血動物に対する毒性と豚蛔虫および蚯蚓筋に対する作用との間には如何なる関係が見られるものであろうか。

ここにおいて、余はそれら精油成分の「マウス」に対する毒性を検討する目的で、既に報告されている。Thymol<sup>3,4)</sup>, Menthol<sup>3)</sup>, Menthon<sup>3)</sup>, Dihydrochavibetol<sup>5)</sup>, Guajacol<sup>5)</sup>, p-Cymol<sup>4)</sup>, Chlorcarvacrol<sup>6)</sup>, Ascaridol<sup>7)</sup> 等以外の下記の精油成分に就いて毒性試験を行つた。

#### 実 験 方 法

実験動物としては一定の飼料で飼養した体重10gから

15gの「マウス」を使用した。精油成分を注射全量が0.3cc以下になるように適当な濃度に「オリブ」油中に溶解し、これを「マウス」の背部皮下に注射した。一群の動物数は5匹とし、薬量は対数的階段とした。各群につき、48時間後の死亡商を求め、これを基礎として van der Waerden<sup>7)</sup> の算式により LD<sub>50</sub> を求めた。また同時に中毒症状についても観察した。

毒性試験に供した精油成分は Safrol, Isosafrol, Dihydroeugenol, Carvacrol, Chlorthymol, Linalool, Terpineol, Eucalyptol, Geraniol, Citronellol, Menthoglycol, d-Limonen, Menthon などの合計13種である。なお Menthon は中毒症状についてのみ観察した。

#### 実 験 成 績

##### A. 「マウス」に対する毒性

上記の精油成分について各薬量注射群毎に死亡商を求め、薬量の対数を横軸に死亡商を縦軸にとると第1～3図のごとき死亡曲線が得られた。これらの LD<sub>50</sub> は第1表に示すごとくになった。ただし、表中 Thymol<sup>3)</sup>, Menthol<sup>3)</sup>, Menthon<sup>3)</sup>, Dihydrochavibetol<sup>5)</sup>, Guajacol<sup>5)</sup> の LD<sub>50</sub> は文

315. (1940).

5) 田中等：北海道医誌，24，113. (昭24)

6) Kochmann：Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 161，196. (1931).

7) 加藤：日薬理誌，37，1. (昭18).

\* 本研究に関して甚大なる御支援と御指導を辱うした北大医学部薬理学教室眞崎教授に深甚なる謝意を表します。

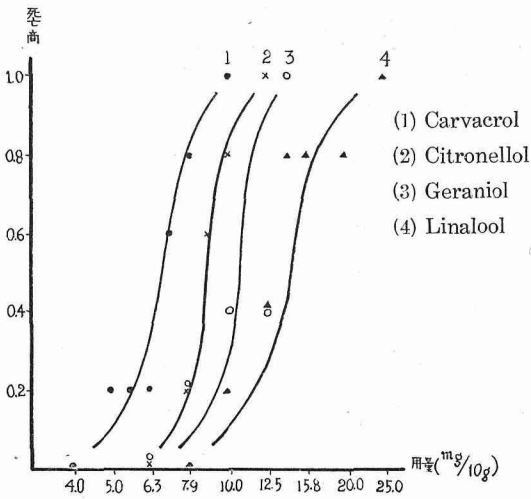
1) 野沢：札幌医誌，掲載予定

2) 野沢：札幌医誌，掲載予定

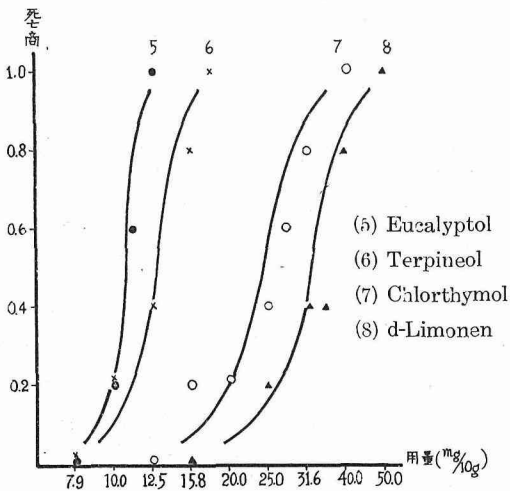
3) 田辺：日薬理誌，44，16. (昭24).

4) Oelkers；Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 195，

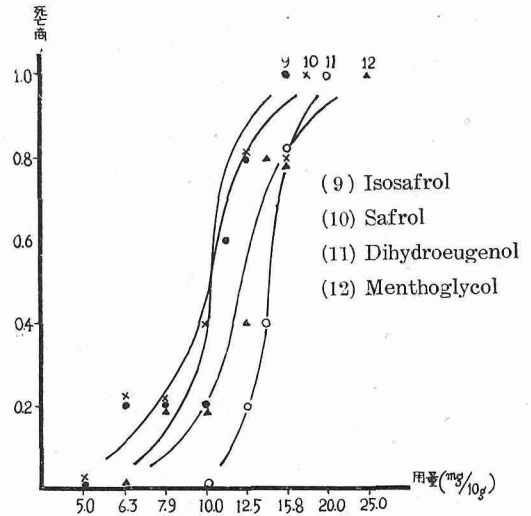
第1図 「マウス」に対する毒性比較



第2図 「マウス」に対する毒性比較



第3図 「マウス」に対する毒性比較



献から引用した。これらの成績から明らかなごとく、d-Limonen の  $LD_{50}$  は体重 10g 当り  $31.7 \pm 2.6$  mg で毒性がもつとも小さく、Guajacal の  $LD_{50}$  は  $3.2 \pm 0.2$  mg で毒性がもつとも大であつた。

#### B. 「マウス」に対する一般中毒症状

各種精油成分の中毒症状を略記すれば第1表のごとくであつた。すなわち、中毒症状によりこれらの精油成分は麻痺を主症状とするものと、興奮あるいは痙攣を主症状とするものとに大別されることを知つた。前者に属するものは Dihydroeugenol, Chlorthymol, Linalool, Geraniol, Citronellol, d-Limonen, Thymol, Menthol, Dihydrochavibetol などであり、後者に属するものは Safrol, Isosafrol, Carvacrol, Terpineol, Eucalyptol, Menthoglycol, Menthon などであつた。

第1表 各種精油成分の  $LD_{50}$  および主要中毒症状

精油成分名	$LD_{50}$ (mg/10g)	主要中毒症状	精油成分名	$LD_{50}$ (mg/10g)	主要中毒症状
Carvacrol	$6.8 \pm 0.5$	四肢の痙攣	Safrol	$10.2 \pm 1.1$	興奮状になり運動亢進す
Citronellol	$8.8 \pm 0.5$	四肢の麻痺	Dihydroeugenol	$14.5 \pm 0.8$	四肢の麻痺
Geraniol	$10.9 \pm 0.9$	"	Menthoglycol	$12.4 \pm 1.2$	間代性痙攣
Linalool	$14.7 \pm 1.4$	"	Thymol	$6.6 \pm 0.6$	麻痺・痙攣なし <sup>8)</sup>
Eucalyptol	$10.7 \pm 0.5$	四肢の麻痺後痙攣	Menthol	$10.2 \pm 0.7$	麻痺 <sup>9)</sup>
Terpineol	$13.6 \pm 2.7$	"	Menthon	$18.7 \pm 1.6$	興奮・四肢の間代性痙攣
Chlorthymol	$24.6 \pm 2.2$	四肢の麻痺	Dihydrochavibetol	$6.4 \pm 0.1$	麻痺 <sup>5)</sup>
d-Limonen	$31.7 \pm 2.6$	"	Guajacal	$3.2 \pm 0.2$	Phenol に似ているが痙攣少ない <sup>10)</sup>
Isosafrol	$10.3 \pm 0.9$	興奮状になり腹筋の痙攣			

8) Valverde: Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 4, 280. (1875).

9) Pellacani: ebenda. 70, 71. (1912) より引用

10) Gadamer: Lehrbuch d. Toxikol., S. 325. (1909).

## 総括および考按

## 1. 「マウス」に対する毒性与豚蛔虫に対する毒性との関係

各種精油成分の「マウス」に対する毒性をLD<sub>50</sub>で表わし、余が先に報告した豚蛔虫に対する毒性をT (T = 豚蛔虫の運動を完全に停止するに要した時間) で表わして、 $\frac{LD_{50}}{T} \times 100$  で精油成分の薬効率 (E) を表わせば、上記の精油成分の薬効率 (E) は第2表に示す如くであつた。但し、第2表記載の完全麻痺時間 (T) は最頻値または中間の値を示すものである。これによると、E の値は Chlorthymol が最大で 164.0 となり、ついで Dihydroeugenol の 48.3, Geraniol の 36.3, Carvacrol の 34.0, Thymol の 33.0, Dihydrochavibetol の 32.0 の順となり、その他では E の値がはるかに小であり、Guajacol の如きは毒性が最大であつたにも拘わらず E の値は 0.1 で最小であつた。すなわち、Chlorthymol は「マウス」に対する毒性に比較して豚蛔虫に対する毒性がきわめて大きかつたのである。

第2表 各種精油成分の薬効率

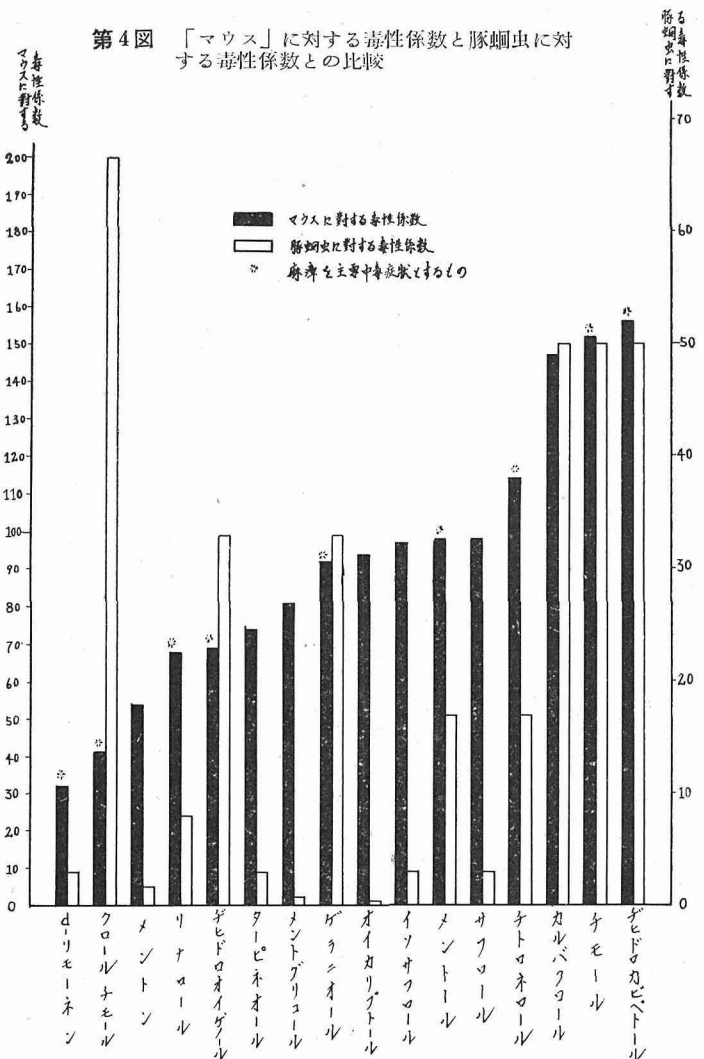
精油成分名	LD <sub>50</sub> (mg/10g)	豚蛔虫の完全麻痺に要する時間 (T)	E = $\frac{LD_{50}}{T} \times 100$
d-Limonen	31.7	5 <sup>h</sup>	10.6
Chlorthymol	24.6	15 <sup>m</sup>	164.0
Menthon	18.7	10 <sup>h</sup>	3.1
Linalool	14.7	2 <sup>h</sup>	12.3
Dihydroeugenol	14.5	30 <sup>m</sup>	48.3
Terpineol	13.6	5 <sup>h</sup>	4.5
Menthoglycol	12.4	24 <sup>h</sup>	0.86
Geraniol	10.9	30 <sup>m</sup>	36.3
Eucalyptol	10.7	48 <sup>h</sup>	0.4
Isosafrol	10.3	5 <sup>h</sup>	3.4
Menthol	10.2	1 <sup>h</sup>	17.0
Saffol	10.2	5 <sup>h</sup>	3.4
Citronellol	8.8	1 <sup>h</sup>	14.7
Carvacrol	6.8	20 <sup>m</sup>	34.0
Thymol	6.6	20 <sup>m</sup>	33.0
Dihydrochavibetol	6.4	20 <sup>m</sup>	32.0
Guajacol	3.2	48 <sup>h</sup>	0.1

つぎに精油成分の「マウス」に対する毒性係数を  $\frac{1}{LD_{50}} \times 1000$  で表わし、豚蛔虫に対する毒性係数を  $\frac{1}{T} \times 1000$  (T = 豚蛔虫の運動を完全に停止させるに要する時間) で表わすと、「マウス」に対する毒性係数と豚蛔虫に対する毒性係数との関係は第4図に示す如くであつた。この図から全般的に見て両者の係数の間に平行関係が成立つとは思われない。

## 2. 「マウス」に対する中毒症状と豚蛔虫に対する毒性との関係

前記の如く精油成分は中毒症状により、麻痺を主症状とするものと、興奮あるいは痙攣を主症

第4図 「マウス」に対する毒性係数と豚蛔虫に対する毒性係数との比較



状とするものの2群に分けられた。余が検討せる精油成分中麻痺を主症状とする Chlorthymol, Dihydrochavibetol, Thymol, Dihydroeugenol, Geraniol 等は総て豚蛔虫に対する毒性が大で、これに反し痙攣あるいは興奮を主症状とするものは Carvacrol を除きいずれも豚蛔虫に対する毒性は小で、運動完全停止に5時間以上を要した。

麻痺を主症状とする精油成分のみに就いて、「マウス」に対する毒性係数と豚蛔虫に対する毒性係数との関係を見ると、この内 Chlorthymol, Dihydroeugenol, Geraniol 等の如く「マウス」に対する毒性係数に較べて豚蛔虫に対する毒性係数の大なるものを除外すれば、「マウス」と豚蛔虫とに対する毒性の間にある程度の平行関係が見られた。

### 3. 「マウス」に対する毒性と蚯蚓筋に対する作用強度との関係

前報にて報告した精油成分の蚯蚓筋に対する作用強度と「マウス」に対する  $LD_{50}$  との関係は第3表に示す如くである。これによると、「マウス」

に対する毒性の比較的小さな Chlorthymol と比較的大きな Citronellol, Thymol, Dihydrochavibetol 等とが蚯蚓筋に対して全く等しい作用強度を示している。このことから「マウス」に対する毒性と蚯蚓縦筋および環筋の運動、緊張に対する作用強度との間には何等の関係もないと見て差支えなからう。

## 結 論

1. 植物精油成分の温血動物に対する毒性と、それらの豚蛔虫に対する毒性および蚯蚓筋に対する作用強度との相互関係を検討する目的で, Safrol, Isosafrol, Dihydroeugenol, Carvacrol, Chlorthymol, Linalool, Terpeneol, Eucalyptol, Geraniol, Citronellol, Menthoglycol, d-Limonen 等の「マウス」に対する  $LD_{50}$  を求め、同時にその中毒症状を観察した。

2. 上記の精油成分の中毒症状は麻痺を主とするものと、興奮あるいは痙攣を主とするものに大別される。

3. 「マウス」に対する毒性と豚蛔虫に対する毒性とは全般的に見て平行するとはいえない。

4. 麻痺症状を主とする精油成分のみに就いては「マウス」に対する毒性と豚蛔虫に対する毒性とが2, 3の例を除きあ程度平行するように思われる。しかしこの種精油成分中には豚蛔虫に対する毒性が非常に大きいものが多い。

5. 「マウス」に対する毒性と蚯蚓筋に対する作用強度との間には一定の関係は見られない。

第3表 各種精油成分の「マウス」に対する毒性と蚯蚓筋に対する興奮作用強度との比較

精油成分名	「マウス」に対する 毒性 $LD_{50}$ (mg/10g)	神経を除去せる蚯蚓筋に対する 最小有効濃度			
		縦 筋		環 筋	
		緊 張	運 動	緊 張	運 動
d-Limonen	31.7	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-6}$
Chlorthymol	24.6	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Menthon	18.7	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Linalool	14.7	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$
Dihydroeugenol	14.5	$2 \times 10^{-4}$	?	$2 \times 10^{-4}$	?
Terpeneol	13.6	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-3}$
Menthoglycol	12.4	?	$2 \times 10^{-6}$	?	$2 \times 10^{-6}$
Geraniol	10.9	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Eucalyptol	10.7	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-6}$
Isosafrol	10.3	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-6}$
Menthol	10.2	$*2 \times 10^{-4}$	$*2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$	$*2 \times 10^{-4}$
Safrol	10.2	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$
Citronellol	8.8	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Carvacrol	6.8	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-6}$
Thymol	6.6	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Dihydrochavibetol	6.4	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
Guajacol	3.2	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$

\* 抑制を示す。?  $2 \times 10^{-4}$  の濃度にてても興奮を示さず。

### Summary

Toxicity for mice was compared with stimulating effects on isolated earthworm muscles and ascaricidal properties of the following compounds; safrol, iso-safrol, dihydro-eugenol, carvacrol, chlorthymol linalool, terpineol, eucalyptol, geraniol, citronellol, menthoglycol and d-limonone.

1. No definite relationship can be perceived between toxicity for mice and the stimulating action on earthworm muscles.

2. Large doses of these compounds cause either convulsions or paralysis in mice.

3. Generally speaking, toxicity for mice does not always run parallel with the ascaricidal properties. However, in regard to the compounds which produce convulsive toxic effects on mice, there seems to be a parallel between toxicities for mice and pig ascaris.